

Đánh giá chi phí - hiệu quả của ribociclib phối hợp với thuốc nội tiết trên phụ nữ chưa mãn kinh mắc ung thư vú giai đoạn tiến xa có HR+/ HER2-

Cost-effectiveness of ribociclib plus endocrine therapy in premenopausal and perimenopausal women with advanced HR-positive/HER2-negative breast cancer

Kiều Thị Tuyết Mai¹, Nguyễn Thị Hà²,
Nguyễn Thị Lan Phương², Đinh Thị Doan¹,
Lê Thu Thủy¹ và Đỗ Xuân Thắng^{1*}

¹Trường Đại học Dược Hà Nội

²Trường Đại học Khoa học Sức khỏe,
Đại học Quốc gia Thành phố Hồ Chí Minh

Tóm tắt

Mục tiêu: Đánh giá chi phí - hiệu quả của phác đồ ribociclib phối hợp với thuốc ức chế aromatase không steroid (NSAI) + goserelin so với NSAI + goserelin trong điều trị ung thư vú giai đoạn tiến xa, di căn HR+/HER2- ở phụ nữ chưa mãn kinh tại Việt Nam. **Đối tượng và Phương pháp:** Nghiên cứu phân tích chi phí - hiệu quả trên quần thể giả định gồm phụ nữ chưa mãn kinh mắc ung thư vú tiến xa, di căn có HR+/HER2-. Mô hình sống còn dịch chuyển từng phần với ba trạng thái (không tiến triển, tiến triển, tử vong) được sử dụng, với chu kỳ 28 ngày, khung thời gian trọn đời và quan điểm cơ quan chi trả bảo hiểm y tế (BHYT). Các tham số đầu vào cho mô hình được thu thập từ dữ liệu y văn đã công bố và tham vấn ý kiến chuyên gia. **Kết quả:** So với NSAI + goserelin, bổ sung ribociclib giúp tăng thêm 1,44 QALYs với chi phí tăng thêm 630 triệu đồng, tương ứng ICER 438 triệu đồng/QALY ($\approx 3,8$ lần GDP/người năm 2024). Nếu BHYT chi trả 80%, 70% và 60%, ICER giảm còn 363; 325 và 288 triệu đồng/QALY (tương ứng 3,2; 2,9 và 2,5 lần GDP/người). Phân tích độ nhạy xác suất cho thấy với ngưỡng chi trả ≥ 433 triệu đồng/QALY, xác suất chi phí - hiệu quả vượt 50%. **Kết luận:** Phác đồ ribociclib phối hợp letrozole và goserelin đạt ICER là 438 triệu đồng/QALY. Trong trường hợp BHYT đồng chi trả ở mức 60 - 80%, ICER giảm xuống 2,5 - 3,2 lần GDP/người - tiệm cận các ngưỡng chấp nhận chi trả tại Việt Nam. Do đó, ribociclib có thể được xem xét như một lựa chọn chi phí - hiệu quả có điều kiện khi áp dụng cơ chế đồng chi trả.

Từ khoá: Ung thư vú, HR dương tính - HER2 âm tính, chưa mãn kinh, chi phí - hiệu quả, ribociclib

Summary

Objective: To evaluate the cost-effectiveness of ribociclib in combination with a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) plus goserelin versus NSAI plus goserelin alone for the treatment of premenopausal patients with advanced HR+/HER2- breast cancer in Vietnam. **Subject and method:** A cost-effectiveness analysis was conducted using a hypothetical cohort of premenopausal and perimenopausal women with advanced HR+/HER2- breast cancer. A partitioned survival model with three health states (progression-free, progressed disease, and death) was adopted with a 28-day cycle

Ngày nhận bài: 30/7/2025, ngày chấp nhận đăng: 17/10/2025

* Tác giả liên hệ: thangdx@hup.edu.vn - Trường Đại học Dược Hà Nội

length, lifetime time horizon, and payer perspective of the Vietnamese Social Health Insurance (SHI). Model inputs were sourced from published literature and expert consultation. *Result:* Compared with NSAI + goserelin, adding ribociclib yielded an additional 1.44 QALYs at an incremental cost of VND 630 million, resulting in an ICER of VND 438 million per QALY gained (≈ 3.8 times GDP per capita in 2024). Assuming SHI co-payment levels of 80%, 70%, and 60%, ICERs decreased to 363, 325 and 288 million VND/QALY, corresponding to 3.2, 2.9 and 2.5 times GDP per capita, respectively. Probabilistic sensitivity analysis indicated that at a willingness-to-pay threshold of ≥ 433 million VND/QALY, the probability of cost-effectiveness exceeds 50%. *Conclusion:* Ribociclib plus NSAI and goserelin is unlikely to be cost-effective under full reimbursement. However, under a 60 - 80% SHI co-payment scheme, the ICER falls below 3.2 times GDP per capita - approaching commonly accepted thresholds in Vietnam. Therefore, ribociclib may be considered a conditionally cost-effective option under a shared reimbursement mechanism.

Keywords: Breast cancer, HR-positive - HER2-negative, premenopausal, cost-effectiveness, ribociclib.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo số liệu thống kê mới nhất của Cơ quan Nghiên cứu Ung thư Quốc tế (IARC) trong năm 2022 (GLOBOCAN 2022), ung thư vú (UTV) là loại ung thư thường gặp nhất ở nữ giới mọi lứa tuổi với khoảng 2,3 triệu ca mắc mới và 666 nghìn người tử vong¹. Tại Việt Nam, đây cũng là loại ung thư có tỷ lệ mắc mới cao nhất ở cả hai giới, dự báo đến năm 2050 sẽ ghi nhận hơn 26 nghìn ca mắc mới và gần 11 nghìn người tử vong². Trong đó, nhóm UTV có thụ thể hormone dương tính và thụ thể yếu tố tăng trưởng biểu bì người loại 2 âm tính (HR+/HER2-) chiếm tỉ lệ lớn nhất với khoảng 73% các trường hợp³; và không thể chữa khỏi ở giai đoạn tiến xa hoặc di căn⁴. Tuổi trẻ khi được chẩn đoán UTV là yếu tố tiên lượng xấu hơn so với tuổi cao, với nguy cơ tái phát và tử vong cao hơn⁵. Phụ nữ trẻ (≤ 35 tuổi) thường có các đặc điểm lâm sàng bất lợi như khối u kém biệt hóa, kích thước lớn hơn, tỷ lệ xâm lấn hạch bạch huyết cao dẫn đến tiên lượng xấu hơn so với phụ nữ lớn tuổi (>65 tuổi)⁶. Trong khi đó phụ nữ chưa mãn kinh đang ở giai đoạn hoàng kim của cuộc đời, phải đối mặt với gánh nặng bệnh tật không chỉ về sức khỏe mà còn làm suy giảm đáng kể chất lượng sống, khả năng lao động và vai trò trong gia đình cũng như xã hội.

Ribociclib là một chất ức chế phân tử nhỏ dùng đường uống, có khả năng sinh học và tính chọn lọc cao qua con đường CDK4/6, ức chế quá trình phosphoryl hóa của protein retinoblastom, từ đó ngăn chặn sự tiến triển của chu kỳ tế bào tại pha

G1/S và làm chậm sự tăng sinh của tế bào ung thư. Việc phối hợp ribociclib với các liệu pháp nội tiết hiện có mang lại hiệu quả hiệp đồng quan trọng trong điều trị UTV tiến xa, di căn có HR+/HER2-. Nghiên cứu MONALEESA-7 là thử nghiệm lâm sàng pha III đầu tiên được thiết kế riêng cho nhóm bệnh nhân chưa mãn kinh, đã chứng minh bổ sung ribociclib giúp kéo dài thời gian sống không bệnh tiến triển (PFS) đến 27,5 tháng và thời gian sống còn toàn bộ (OS) đến 58,7 tháng, đều cao hơn khoảng 1 năm so với NSAI + goserelin. Đồng thời phác đồ này còn trì hoãn thời điểm phải chuyển sang hóa trị và cải thiện chất lượng cuộc sống cho bệnh nhân^{7,8}.

Theo các hướng dẫn chẩn đoán và điều trị UTV trong nước và quốc tế, phối hợp ribociclib với thuốc ức chế aromatase là lựa chọn điều trị chuẩn cho UTV tiến xa, di căn hoặc tái phát có thụ thể nội tiết dương tính và HER2 âm tính, bất kể tình trạng chưa mãn kinh hay đã mãn kinh^{1,9-11}. Tuy nhiên hiện nay thuốc chưa được Quỹ BHYT chi trả, làm hạn chế khả năng tiếp cận của người bệnh, kéo theo gánh nặng bệnh tật nghiêm trọng và gián tiếp gây ra gánh nặng kinh tế lớn hơn bởi chi phí điều trị gia tăng, giảm khả năng lao động và tử vong sớm. Tính đến nay, chưa có nghiên cứu nào tại Việt Nam đánh giá chi phí - hiệu quả của phác đồ này trong điều trị bước một ung thư vú HR+/HER2- giai đoạn tiến xa hoặc di căn ở phụ nữ chưa mãn kinh dưới góc nhìn của cơ quan chi trả. Do đó, nghiên cứu này được tiến hành nhằm phân tích chi phí - hiệu quả của phác đồ

ribociclib phối hợp với NSAI + goserelin so với letrozole + NSAI, là liệu pháp nội tiết bước một đang được BHYT chi trả và sử dụng phổ biến tại Việt Nam, qua đó cung cấp bằng chứng khoa học hỗ trợ quá trình hoạch định chính sách và ra quyết định chi trả.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

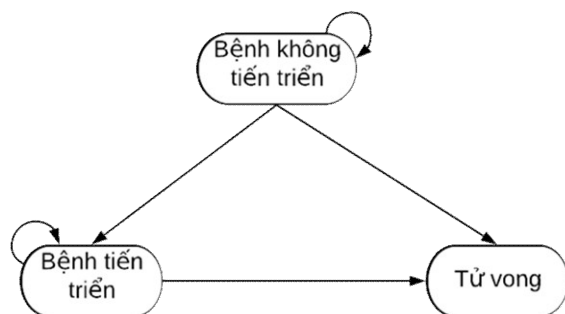
2.1. Đối tượng

Đối tượng nghiên cứu là một quần thể giả định gồm những bệnh nhân thỏa mãn đồng thời các tiêu chí: phụ nữ chưa mãn kinh được chẩn đoán ung thư vú giai đoạn tiến xa, di căn có HR+/HER2-, không còn phù hợp với phẫu thuật hoặc xạ trị triệt căn; chưa từng điều trị với thuốc ức chế CDK 4/6; có thể đã nhận tối đa một bước hóa trị và chưa điều trị nội tiết cho giai đoạn tiến xa. Các bệnh nhân được điều trị bằng ribociclib + NSAI + goserelin hoặc NSAI + goserelin.

2.2. Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng phương pháp phân tích chi phí - thỏa dụng (CUA) dựa trên mô hình sống còn dịch chuyển từng phần (partitioned survival model, PSM) với ba trạng thái sức khỏe chính là bệnh không tiến triển (progressed free - PF); bệnh tiến triển (progressed disease - PD); và tử vong (Death - D). Đây là mô hình thường được sử dụng để mô hình hóa diễn biến của bệnh nhân ung thư giai đoạn cuối, và được sử dụng trong nhiều đánh giá kinh tế được đệ trình lên NICE, PBAC hay CADTH¹².



Hình 2. Mô hình sống còn dịch chuyển từng phần

Mô hình ba trạng thái sức khỏe trên khái quát diễn biến lâm sàng của bệnh nhân, đồng thời phản ánh mục tiêu điều trị ở giai đoạn này là làm chậm

tiến triển bệnh và kéo dài thời gian sống. Tất cả bệnh nhân đủ điều kiện điều trị bằng ribociclib + NSAI + goserelin hoặc NSAI + goserelin được đưa vào mô hình ở trạng thái bệnh không tiến triển, với liều và chế độ dùng thuốc tương tự thử nghiệm MONALEESA-7⁷. Sau mỗi chu kỳ, bệnh nhân có thể ở lại trạng thái không tiến triển, chuyển sang trạng thái đã tiến triển hoặc tử vong. Các bệnh nhân ở trạng thái bệnh tiến triển, sau mỗi chu kỳ sẽ ở lại trạng thái này hoặc tử vong. Bệnh nhân đã dịch chuyển sang trạng thái bệnh tiến triển không thể quay trở lại trạng thái bệnh không tiến triển, và tiếp tục được điều trị theo hướng dẫn của Bộ Y tế và thực hành lâm sàng thường quy.

Để ước tính hiệu quả và chi phí dài hạn cho cả hai nhóm so sánh, nghiên cứu áp dụng khung thời gian phân tích trọn đời được ấn định là 40 năm. Chu kỳ mô phỏng được lựa chọn là 28 ngày nhằm phù hợp với liệu trình dùng thuốc của bệnh nhân, đồng thời phản ánh diễn biến nhanh của bệnh ung thư giai đoạn tiến xa. Khung thời gian phân tích trọn đời cũng là hướng tiếp cận được áp dụng trong các hồ sơ đánh giá công nghệ y tế trình lên NICE¹³. Nghiên cứu được tiến hành dưới góc nhìn của cơ quan chi trả, với mức chiết khấu 3% áp dụng đồng thời cho cả chi phí và hiệu quả.

Mô hình được xây dựng và ước tính các kết quả đầu ra về lâm sàng và kinh tế cho hai nhóm so sánh trên phần mềm Microsoft Excel. Kết quả đầu ra về lâm sàng bao gồm: số năm sống đạt được (LY), số năm sống hiệu chỉnh theo chất lượng cuộc sống đạt được (QALY), ICER trên mỗi năm sống gia tăng, ICER trên mỗi QALY gia tăng. Hiện tại Việt Nam chưa ban hành ngưỡng chính thức; do đó, nghiên cứu sử dụng giá trị 3 lần GDP/QALY như một kịch bản tham khảo trong phân tích độ nhạy. Theo số liệu của Tổng cục Thống kê năm 2024, GDP bình quân đầu người của Việt Nam đạt 114.000.000 đồng, do đó ngưỡng sẵn sàng chi trả sử dụng trong nghiên cứu là 342.000.000 đồng.

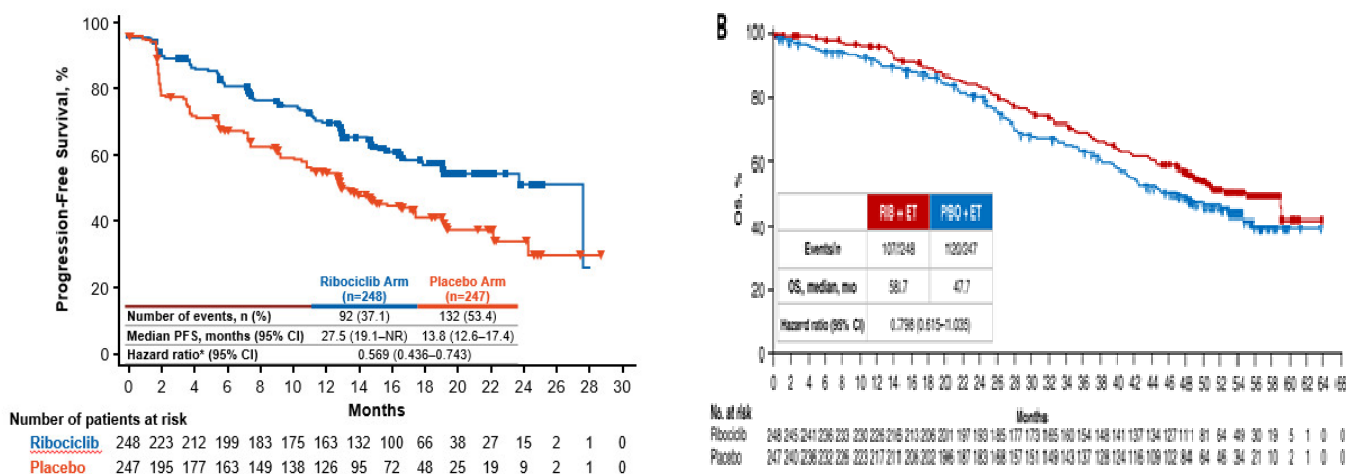
2.3. Các tham số của mô hình

Tham số về hiệu quả điều trị

Nghiên cứu sử dụng dữ liệu về thời gian sống còn toàn bộ (Overall Survival- OS) và thời gian sống

không bệnh tiến triển (Progression-Free Survival- PFS) từ thử nghiệm MONALEESA-7 trên nhóm bệnh nhân điều trị bằng NSAI để đưa vào mô hình phân tích^{7,8}. Từ dữ liệu cá nhân của thử nghiệm này, các phân bố tham số được áp dụng để mô phỏng OS và PFS cho cả 2 nhóm so sánh; bao gồm Exponential, Weibull, Gompertz, Log-normal, Log-logistic, Generalized F và Generalized Gamma. Phân bố tối

ưu được lựa chọn dựa trên chỉ số thông tin Akaike (AIC) và Bayesian (BIC) thấp nhất kết hợp với đánh giá trực quan về độ khớp của đường cong mô phỏng so với dữ liệu gốc. Cụ thể, trong phân tích cơ bản, phân bố Log-normal được sử dụng để mô phỏng PFS, trong khi phân bố Weibull (RCS) được lựa chọn để mô phỏng OS.



Hình 2. Đường Kaplan-Meier về thời gian sống bệnh không tiến triển và thời gian sống còn toàn bộ của RIB + NSAI + GOS so với NSAI + GOS⁸

Tham số về độ an toàn

Dữ liệu về các biến cố bất lợi của ribociclib + NSAI + goserelin và NSAI + goserelin được trích xuất từ thử nghiệm then chốt MONALEESA-7⁷. Nghiên cứu giả định các biến cố bất lợi độ 1-2 ít ảnh hưởng tới chất lượng cuộc sống và chi phí điều trị, do đó chỉ những biến cố bất lợi từ độ 3 trở lên và có sự khác biệt giữa hai nhóm điều trị mới được đưa vào mô hình. Cụ thể, các biến cố được đưa vào mô hình bao gồm: Giảm bạch cầu và độc tính trên gan mật (chủ yếu là tăng ALT, AST và GGT).

Bảng 1. Tỷ lệ biến cố bất lợi mức độ 3 trở lên

Phác đồ	Giảm bạch cầu trung tính	Giảm bạch cầu	Độc tính trên gan mật
NSAI + goserelin	5,63 %	1,78 %	7,42%
Ribociclib + NSAI + goserelin	64,76 %	16,72 %	12,25%

Tham số về thỏa dụng

Các tham số thỏa dụng tại hai trạng thái sức khỏe, bao gồm trạng thái bệnh không tiến triển và trạng thái bệnh tiến triển được lấy từ dữ liệu cá nhân của thử nghiệm MONALEESA-7 theo bộ câu hỏi EQ-5D-5L. Các giá trị thỏa dụng này cũng đã được sử dụng trong nghiên cứu của Stellato D. và cộng sự¹⁴. Ngoài ra, để đánh giá tác động của biến cố bất lợi đến chất lượng cuộc sống của bệnh nhân, sự giảm thỏa dụng do các biến cố bất lợi mức độ 3 trở lên cũng được đưa vào mô hình. Mức giảm thỏa dụng này được trích xuất từ các nghiên cứu đã công bố trước đó trong y văn¹⁵.

Bảng 2. Điểm thỏa dụng tại các trạng thái sức khỏe

Trạng thái sức khỏe	Thỏa dụng	95% Khoảng tin cậy	Sai số chuẩn
Bệnh không tiến triển điều trị bằng ribociclib + NSAI + goserelin	0,8208	0,8077 – 0,8340	0,0067
Bệnh không tiến triển điều trị bằng NSAI + goserelin	0,8130	0,7979 – 0,8282	0,0077
Bệnh không tiến triển không điều trị	0,7788	0,7228 – 0,8348	0,0286
Bệnh tiến triển	0,7491	0,7238 – 0,7745	0,0129
Mức giảm thỏa dụng do biến cố bất lợi			
Giảm bạch cầu	-0,15		
Tăng men gan	-0,115		

Tham số về chi phí

Chi phí ước tính trong mô hình bao gồm chi phí thuốc, chi phí điều trị tại các trạng thái sức khỏe và chi phí xử trí biến cố bất lợi. Do nghiên cứu được thực hiện dưới góc nhìn của cơ quan chi trả BHYT, chỉ các chi phí y tế trực tiếp được đưa vào phân tích.

Chi phí thuốc: Chi phí thuốc của ribociclib và các thuốc sử dụng trong điều trị ở các bước sau được tính toán dựa trên giá trúng thầu trung bình của biệt dược gốc, theo Báo cáo kết quả trúng thầu tại các cơ sở y tế năm 2024 được công bố trên trang web của Cục Quản lý Dược. Chi phí thuốc theo tháng được trình bày theo bảng sau:

Bảng 3. Chi phí thuốc hàng tháng

Thuốc	Liều/ ngày (mg)	Liều/ tháng (mg)	Hàm lượng (mg)	Đơn giá (đồng)	Tổng chi phí thuốc (đồng)	Chi phí quản lý (đồng)	Tổng chi phí/ tháng (đồng)
Ribociclib	600,0	13.696,9	200,0	333.000	22.805.297	0	22.805.297
	400,0	9.131,3	200,0	333.000	15.203.531	0	15.203.531
	200,0	4.565,6	200,0	333.000	7.601.766	0	7.601.766
Letrozole	2,5	76,1	2,5	68.306	2.079.064	0	2.079.064
Goserelin		3,9	3,6	2.568.297	2.779.076	12.800	2.791.876

Chi phí điều trị tại các trạng thái sức khỏe: Thông tin về loại hình dịch vụ y tế, tần suất sử dụng và tỷ lệ bệnh nhân sử dụng trong hai trạng thái không tiến triển và đã tiến triển được thu thập thông qua phỏng vấn các chuyên gia lâm sàng. Tổng cộng 10 chuyên gia lâm sàng có ít nhất 5 năm kinh nghiệm trong điều trị ung thư vú tại các bệnh viện: Bạch Mai, Hữu Nghị Việt-Xô, Bệnh viện K, Ung bướu Hà Nội, Ung bướu Đà Nẵng, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, Ung bướu Hồ Chí Minh, Chợ Rẫy đã được tham vấn. Đơn giá của từng dịch vụ y tế được

áp dụng theo biểu giá thống nhất công bố tại Thông tư số 22/2023/TT-BYT. Trên cơ sở đó, tổng chi phí trung bình hàng tháng cho các dịch vụ y tế bao gồm thăm khám, nhập viện, chẩn đoán hình ảnh, xét nghiệm và thủ thuật ước tính là 2.513.614 đồng ở giai đoạn không tiến triển và 3.603.511 đồng ở giai đoạn tiến triển.

Chi phí xử trí biến cố bất lợi: Chi phí xử trí các biến cố bất lợi được ước tính theo phương pháp vi chi phí (micro-costing). Trong đó, mô hình xử trí cho từng biến cố được xây dựng dựa trên các hướng dẫn

điều trị chuẩn và dữ liệu từ y văn, sau đó được rà soát và điều chỉnh để phù hợp với thực hành lâm sàng tại Việt Nam dựa trên ý kiến chuyên gia. Kết quả phỏng vấn cho thấy chi phí trung bình để xử trí biến cố tăng men gan là 565.610 đồng, và chi phí trung bình để xử trí biến cố giảm bạch cầu là 3.063.830 đồng.

2.4. Phân tích độ nhạy

Phân tích độ nhạy một chiều

Trong phân tích độ nhạy một chiều, lần lượt từng tham số đầu vào được thay đổi trong khoảng giá trị hợp lý, và mức biến thiên của ICER so với giá trị cơ bản sẽ được ghi nhận. Từ đó có thể xác định những tham số đầu vào ảnh hưởng nhiều nhất đến biến động của ICER, kết quả phân tích được trình bày bằng biểu đồ Tornado. Các nhóm tham số được đưa vào phân tích bao gồm:

Tỷ lệ chiết khấu cho chi phí và tỷ lệ chiết khấu cho hiệu quả (0%-6%).

Giá thuốc, chi phí các dịch vụ y tế, chi phí xử trí biến cố bất lợi ($\pm 25\%$).

Thỏa dụng của bệnh nhân ở tất cả các trạng thái sức khỏe (khoảng tin cậy 95%).

Giảm thỏa dụng do biến cố bất lợi ($\pm 50\%$).

Phân tích độ nhạy xác suất (PSA).

Trong phân tích độ nhạy xác suất, các tham số sẽ dao động theo phân bố được lựa chọn phù hợp với đặc điểm của từng tham số. Phân tích được tiến hành với 1.000 vòng lặp Monte Carlo; trong mỗi vòng lặp, tất cả các tham số đầu vào được gán giá trị ngẫu nhiên theo phân bố xác suất đã xác định, và ICER được tính toán tương ứng. Kết quả được trình

bày bằng biểu đồ mặt phẳng chi phí – hiệu quả (Cost–Effectiveness Plane).

Phân tích kịch bản

Bên cạnh phân tích cơ bản, nghiên cứu thực hiện ước tính giá trị ICER ở các kịch bản ribociclib được quỹ BHYT chi trả lần lượt 80%, 70% và 60%.

2.4. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu sử dụng dữ liệu thứ cấp từ các thử nghiệm lâm sàng đã công bố và nguồn số liệu chính thống trong nước, không thu thập dữ liệu trực tiếp từ bệnh nhân. Do đó, nghiên cứu không yêu cầu phê duyệt của Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học.

III. KẾT QUẢ

3.1. Kết quả từ phân tích cơ bản

Tổng chi phí điều trị trung bình của 2 nhóm so sánh

Trong nhóm bệnh nhân điều trị bằng ribociclib + NSAI + goserelin, tổng chi phí điều trị trung bình trên mỗi bệnh nhân trong toàn bộ khung thời gian phân tích là khoảng 967 triệu đồng, trong đó tiền thuốc nghiên cứu là 708 triệu đồng, chiếm tới 73,2% tổng chi phí. Trong nhóm điều trị bằng NSAI + goserelin, tổng chi phí điều trị trung bình trên mỗi bệnh nhân trong toàn bộ khung thời gian phân tích là 337 triệu đồng, trong đó tiền thuốc nghiên cứu trong giai đoạn bệnh không tiến triển là 120 triệu đồng, chiếm 35,7%. Ở cả 2 nhóm, chi phí điều trị biến cố bất lợi chiếm tỷ lệ rất nhỏ, dưới 1%. Thông tin cụ thể được trình bày tại Bảng 4.

Bảng 4. Cấu phần chi phí điều trị ở hai nhóm so sánh

Loại chi phí	RIB + NSAI + GOS (1)	NSAI + GOS (2)	Chênh lệch (1) - (2)
Chi phí thuốc nghiên cứu (đồng)	707.822.427	120.373.736	587.448.691
Chi phí tiêm truyền (đồng)	424.672	243.597	181.075
Chi phí theo dõi (đồng)	140.454.877	87.960.625	52.494.252
Chi phí xử trí biến cố bất lợi (đồng)	580.664	161.345	419.320
Chi phí thuốc sau tiến triển (đồng)	117.583.794	127.945.331	-10.361.537

Hiệu quả trên thời gian sống và số QALY của hai nhóm so sánh

Ở nhóm bệnh nhân điều trị bằng ribociclib phối hợp với NSAI + goserelin, tổng số năm sống sau khi hiệu chỉnh là 5,56 năm, tương đương với 4,30 QALYs. Trong khi đó, ở nhóm điều trị bằng NSAI + goserelin, tổng số năm sống đạt được sau hiệu chỉnh là 3,71

năm, tương đương 2,86 QALYs. Như vậy, việc bổ sung ribociclib giúp tăng thêm 1,85 năm sống và 1,44 QALYs; với chi phí gia tăng 630 triệu đồng. Chỉ số ICER trên mỗi năm sống gia tăng là 341 triệu đồng, và ICER trên mỗi QALY gia tăng là 438 triệu đồng, tương đương 3,8 lần GDP bình quân đầu người. Thông tin cụ thể được trình bày tại Bảng 5.

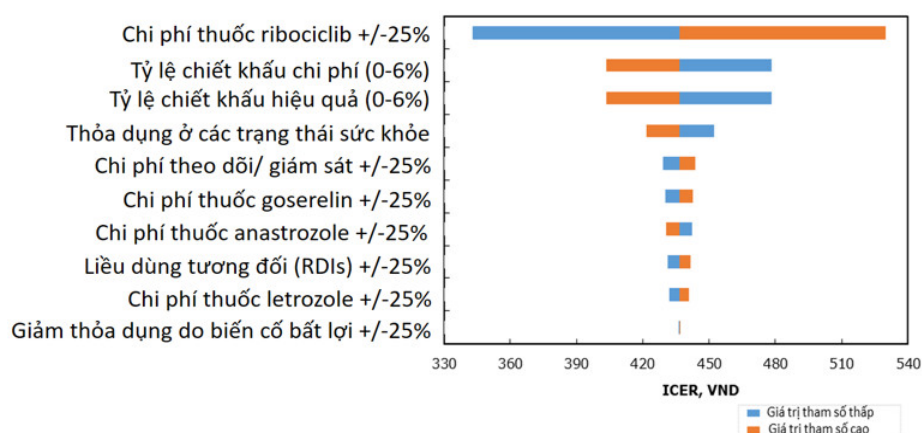
Bảng 5. Kết quả phân tích cơ bản

Chỉ số	RIB + NSAI + GOS (1)	NSAI + GOS (2)	Chênh lệch (1) - (2)
Tổng chi phí (đồng)	966.866.434	336.684.635	630.181.800
Số năm sống đạt được (Năm)	5,56	3,71	1,85
Số QALY đạt được (QALY)	4,30	2,86	1,44
ICER trên mỗi năm sống gia tăng (đồng)			341.069.677
ICER trên mỗi QALY gia tăng (đồng)			437.537.015

3.2. Kết quả phân tích độ nhạy

Phân tích độ nhạy một chiều

Kết quả phân tích độ nhạy một chiều được biểu hiện qua biểu đồ Tornado (Hình 3). Theo đó, tham số có ảnh hưởng lớn nhất đến ICER là chi phí thuốc ribociclib, tiếp theo là tỷ lệ chiết khấu áp dụng cho hiệu quả lâm sàng và chi phí. Các tham số còn lại ít ảnh hưởng tới chỉ số đầu ra ICER trên mỗi QALY.

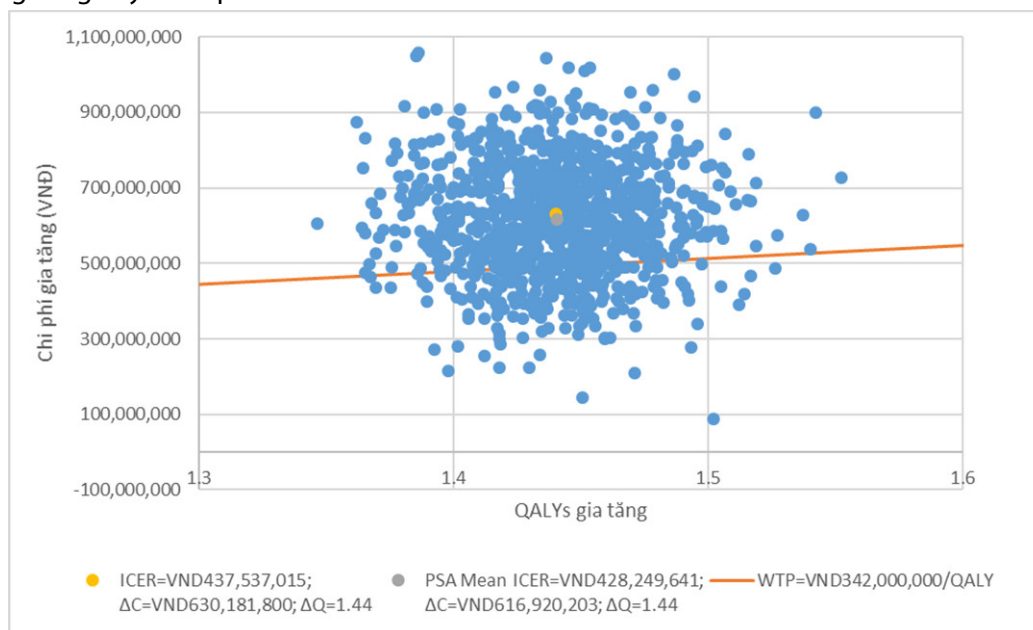


Hình 3. Biểu đồ Tornado

3.3. Phân tích độ nhạy xác suất

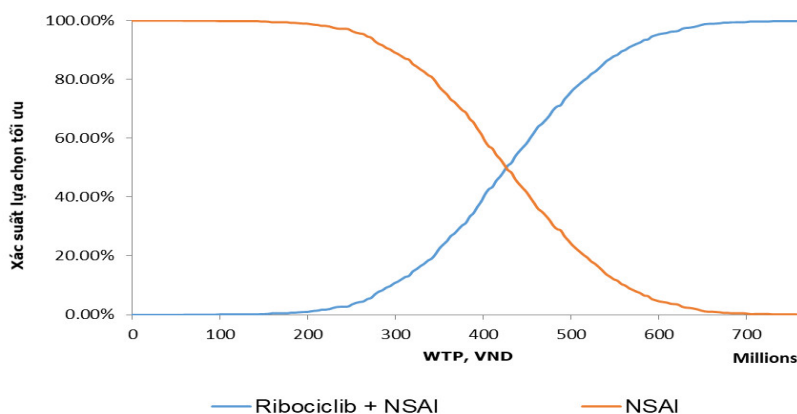
Kết quả phân tích độ nhạy xác suất củng cố tính ổn định của kết quả phân tích cơ bản. Hình 4 minh họa mặt phẳng chi phí - hiệu quả của phác đồ ribociclib + NSAI + goserelin so với NSAI + goserelin. Các điểm mô phỏng phân bố chủ yếu tại góc phần tư trên bên phải, cho thấy phác đồ phối hợp vừa làm tăng chi phí vừa làm tăng số năm sống hiệu chỉnh chất lượng (QALY). Giá trị trung tâm của phân tích cơ bản gần trùng với trung vị của phân bố mô phỏng, phản ánh tính ổn định và mức độ nhạy cảm thấp của mô hình đối với sự biến thiên của các tham số. Trong 1.000 vòng lặp Monte Carlo, có 80,8% số điểm mô phỏng nằm phía trên

đường ngưỡng sẵn sàng chi trả bằng ba lần GDP bình quân đầu người, cho thấy xác suất đạt hiệu quả chi phí ở mức ngưỡng này là thấp.



Hình 4. Mặt phẳng chi phí - hiệu quả

Kết quả từ đường cong chấp nhận chi phí - hiệu quả (Hình 5) cho thấy, tại ngưỡng sẵn sàng chi trả bằng ba lần GDP bình quân đầu người, phác đồ ribociclib + NSAI + goserelin có xác suất rất thấp được coi là chi phí - hiệu quả. Khi ngưỡng chi trả tăng vượt quá 3,8 lần GDP bình quân đầu người, xác suất đạt hiệu quả chi phí của phác đồ này vượt trên 50%. Ở các mức ngưỡng cao hơn, đặc biệt trên 600 triệu đồng cho mỗi QALY, xác suất phác đồ ribociclib + NSAI + goserelin trở thành lựa chọn chi phí - hiệu quả gần như tuyệt đối.



Hình 5. Đường cong chấp nhận chi phí – hiệu quả

3.3. Kết quả phân tích kịch bản

Trong phân tích cơ bản, nghiên cứu chưa tính đến tỷ lệ chi trả của BHYT cho ribociclib cũng như cho các thuốc khác trong mô hình. Nhằm cung cấp thêm thông tin về ICER của phác đồ ribociclib + NSAI + goserelin so với NSAI + goserelin, chúng tôi thực hiện phân tích kịch bản với các mức chi trả khác nhau của Quỹ BHYT dành cho ribociclib (80%, 70% và 60%), trong khi các thuốc còn lại áp dụng tỷ lệ chi trả theo quy định tại Thông tư 20/2022/TT-BYT. Kết quả được tóm tắt trong bảng dưới đây.

Bảng 6. Kết quả phân tích kịch bản

Tỷ lệ chi trả BHYT	Chi phí gia tăng (VND)	ICER trên QALY	
		VND	Quy đổi ra GDP
100%	630.181.800	437.537.015	3,8
80%	522.567.796	362.820.307	3,2
70%	468.760.795	325.461.952	2,9
60%	414.953.793	288.103.598	2,5

Kết quả phân tích kịch bản cho thấy tính chi phí - hiệu quả của ribociclib phụ thuộc đáng kể vào mức chi trả của BHYT. Khi BHYT thanh toán toàn bộ chi phí thuốc, chỉ số ICER/QALY đạt khoảng 438 triệu đồng (tương đương 3,8 lần GDP bình quân đầu người), cao hơn ngưỡng sẵn sàng chi trả nên chưa được coi là hợp lý về mặt kinh tế. Khi tỷ lệ chi trả giảm xuống 80% và 70%, ICER lần lượt còn 363 triệu và 325 triệu đồng cho mỗi QALY (tương đương 3,2 và 2,9 lần GDP), khi đó ở mức chi trả 70% đã dưới ngưỡng chấp nhận. Ở mức chi trả 60%, ICER giảm xuống còn 288 triệu đồng cho mỗi QALY (tương đương 2,5 lần GDP bình quân đầu người). Mức chi trả 70% nằm trong giới hạn được coi là chi phí - hiệu quả.

IV. BÀN LUẬN

Nghiên cứu này sử dụng mô hình sống còn dịch chuyển từng phần để đánh giá chi phí - hiệu quả giữa hai phác đồ ribociclib + NSAI+ goserelin so với NSAI+ goserelin, tương tự cách tiếp cận của sáu nghiên cứu đã công bố trên y văn^{14,16-20}. Kết quả phân tích cơ bản cho thấy việc bổ sung ribociclib giúp kéo dài thêm 1,85 năm sống và 1,44 QALYs với chi phí gia tăng 630 triệu đồng. Tương ứng, ICER đạt 341 triệu đồng cho mỗi năm sống tăng thêm và 438 triệu đồng cho mỗi QALY tăng thêm (tương đương 3,8 lần GDP bình quân đầu người năm 2024).

Kết quả này phù hợp với kết quả của Xiaoting Huang và cộng sự, Daniel Stellato và cộng sự, cũng như Eunae Jelong và cộng sự với số QALYs tăng thêm dao động từ 1,12 đến 1,39 so với 1,44 QALYs trong nghiên cứu của chúng tôi^{16,17}. Một số nghiên cứu khác lại cho kết quả khác biệt rõ rệt: Nghiên cứu của Vivian Le và cộng sự ghi nhận mức tăng thêm tới 2,82 QALYs¹⁸, trong khi nghiên cứu tại châu Mỹ

chỉ ghi nhận mức tăng khiêm tốn, từ 0,46 đến 0,80 QALYs²⁰. Điều này có thể do sự khác biệt giữa lựa chọn mô hình Markov với xác suất dịch chuyển từng phần, và do sự khác biệt về tham số điểm thỏa dụng tại các trạng thái sức khỏe. Trong nghiên cứu này, chúng tôi sử dụng dữ liệu thỏa dụng được đo lường trực tiếp trên quần thể bệnh nhân của thử nghiệm lâm sàng MONALEESA-7, qua đó phản ánh sát thực tế hơn.

Khi chưa xét đến tỷ lệ chi trả của BHYT, ICER của phác đồ ribociclib + NSAI + goserelin cao hơn ngưỡng khuyến cáo của Tổ chức Y tế Thế giới là ba lần GDP bình quân đầu người. Tuy nhiên, khi BHYT chi trả 80% chi phí ribociclib, ICER giảm xuống còn lần lượt 3,2 lần GDP bình quân đầu người. Nếu mức chi trả là 70% và 60%, ICER tiếp tục giảm xuống còn 2,9 lần và 2,5 lần GDP bình quân đầu người, nằm trong ngưỡng sẵn sàng chi trả. Đáng chú ý, các thuốc điều trị ung thư, đặc biệt ở giai đoạn muộn, thường có ICER cao hơn so với nhiều thuốc khác do chi phí thuốc lớn trong khi QALY tuyệt đối tăng thêm không nhiều. Nhưng nếu xét theo mức gia tăng tương đối thì ribociclib giúp tăng thêm khoảng 50% QALYs so với NSAI đơn thuần, đây là một mức cải thiện rõ rệt.

Nghiên cứu này có một số điểm mạnh. Thứ nhất, nghiên cứu được tiến hành sau hai tổng quan hệ thống về hiệu quả, an toàn và tính chi phí - hiệu quả của ribociclib phối hợp với NSAI, do đó dữ liệu và phương pháp tiếp cận được lựa chọn trên cơ sở khoa học vững chắc. Thứ hai, ước tính chi phí được thực hiện dựa trên kết quả trúng thầu thuốc tại Việt Nam và được hiệu chỉnh thông qua phỏng vấn các chuyên gia lâm sàng có ít nhất 5 năm kinh nghiệm trong điều trị ung thư vú. Do đó, dữ liệu về chi phí

mặc dù không thể đại diện cho toàn bộ quần thể người bệnh tại Việt Nam nhưng cũng phản ánh được thực tế điều trị tại các trung tâm hoặc bệnh viện lớn về ung bướu, đặc biệt là ung thư vú. Thứ ba, cấu trúc mô hình đã được tham vấn và rà soát bởi các chuyên gia lâm sàng trực tiếp điều trị, giúp phản ánh tương đối chính xác diễn biến của bệnh trong bối cảnh Việt Nam.

Bên cạnh đó, nghiên cứu vẫn tồn tại một số hạn chế. Thứ nhất, dữ liệu hiệu quả điều trị được lấy từ thử nghiệm then chốt MONALEESA-7, trong đó số lượng bệnh nhân châu Á còn hạn chế, nên có thể chưa phản ánh đầy đủ hiệu quả trên quần thể người Việt Nam. Tuy nhiên, trong bối cảnh hiện tại, do ribociclib là thuốc mới, việc tiến hành thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn tại Việt Nam là không khả thi. Thứ hai, nhóm nghiên cứu chưa thể thực hiện một nghiên cứu quy mô lớn để ước tính chính xác chi phí điều trị và chi phí xử trí biến cố bất lợi do hạn chế về nguồn lực, thời gian và mức độ chia sẻ dữ liệu. Dù vậy, chúng tôi đã khắc phục bằng cách thu thập thông tin qua phỏng vấn chuyên gia từ nhiều bệnh viện lớn trên cả ba miền, đồng thời thực hiện các phân tích độ nhạy một chiều và xác suất, trong đó chi phí điều trị, đặc biệt là chi phí xử trí biến cố bất lợi được cho dao động trong một khoảng giá trị rất lớn. Kết quả các phân tích này cho thấy tính ổn định của mô hình và củng cố độ tin cậy của kết quả phân tích cơ bản.

V. KẾT LUẬN

Với khung thời gian phân tích trọn đời, việc bổ sung ribociclib trên phụ nữ chưa mãn kinh được chẩn đoán ung thư vú giai đoạn tiến xa di căn có HR+/HER2- giúp tăng thêm 1,85 năm sống và 1,44 QALYs (đều tương ứng với mức tăng khoảng 50%) so với sử dụng NSAİ đơn thuần. Trong phân tích cơ bản, chỉ số ICER/QALY của ribociclib + NSAİ + goserelin so với NSAİ + goserelin là 438 triệu đồng, tương ứng 3,8 lần GDP bình quân đầu người. Trong trường hợp quỹ BHYT chi trả cho ribociclib ở các mức 80%, 70% và 60%, ICER/QALY lần lượt là 363 triệu đồng; 325 triệu đồng và 288 triệu đồng.

Các thử nghiệm lâm sàng then chốt đã khẳng định hiệu quả của ribociclib trên cả thời gian sống không tiến triển và thời gian sống còn toàn bộ. Tuy nhiên, với mức giá hiện tại (333.333 đồng/viên), nếu BHYT chi trả 100% chi phí thuốc thì việc sử dụng ribociclib chưa đạt tính chi phí - hiệu quả. Do đó, cơ quan quản lý có thể cân nhắc mức chi trả phù hợp 60 - 80%, vừa bảo đảm tính bền vững của ngân sách, vừa mở rộng cơ hội tiếp cận thuốc cho người bệnh.

Xung đột lợi ích

Các tác giả không có xung đột lợi ích liên quan đến nội dung bài báo.

Tài liệu tham khảo

1. Quyết định số 3128/QĐ-BYT: Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị ung thư vú (2020).
2. Global cancer. Viet Nam - Global Cancer Observatory. 24 January, 2023. Accessed 24 January, 2023. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/704-viet-nam-fact-sheets.pdf>
3. Senkus E, Kyriakides S, Ohno S, et al (2015) *Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of oncology 26: 8-30.
4. Lobbzoo DJ, van Kampen RJ, Voogd AC et al (2013) *Prognosis of metastatic breast cancer subtypes: The hormone receptor/HER2-positive subtype is associated with the most favorable outcome*. Breast cancer research and treatment. 2013;141:507-514.
5. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET et al (2016) *Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival*. Journal of Clinical Oncology 34(27): 3308-3314.
6. Lee MK, Varzi LA, Chung DU et al (2015) *The effect of young age in hormone receptor positive breast cancer*. BioMed Research International. 2015(1): 325715.
7. Tripathy D, Im SA, Colleoni M et al (2018) *Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): A randomised phase 3 trial*.

- The Lancet Oncology*. 19(7): 904-915. doi:10.1016/s1470-2045(18)30292-4
8. Lu YS, Im SA, Colleoni M et al (2022) *Updated Overall Survival of Ribociclib plus Endocrine Therapy versus Endocrine Therapy Alone in Pre- and Perimenopausal Patients with HR+/HER2- Advanced Breast Cancer in MONALEESA-7: A Phase III Randomized Clinical Trial*. *Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research* 28(5): 851-859. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-21-3032
 9. Cardoso F, Paluch-Shimon S, Schumacher-Wulf E, et al (2024) *6th and 7th International consensus guidelines for the management of advanced breast cancer (ABC guidelines 6 and 7)*. *The Breast* 76. doi:10.1016/j.breast.2024.103756
 10. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Breast cancer Version 5.2024 October 15, 2024.
 11. Oncology. ASoC. ASCO Guidelines, Tools, & Resources. <https://society.asco.org/practice-patients/guidelines>
 12. Beth Woods ES, Stephen Palmer, Nick Latimer, Marta Soares (2017) *Nice dsu technical support document 19: Partitioned survival analysis for decision modelling in health care: A critical review*.
 13. National Institute for Health and Care Excellence. *Ribociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer*. 2019. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta593/resource/s/ribociclib-with-fulvestrant-for-treating-hormone-receptorpositive-her2negative-advanced-breast-cancer-pdf-82607262057925>
 14. Stellato D, Thabane ME, Chandiwana D, Park J, Delea TE (2021) *Cost Effectiveness of Ribociclib Plus a Nonsteroidal Aromatase Inhibitor in Pre-/Perimenopausal, HR+ and HER2- Advanced Breast Cancer: A Canadian Healthcare Perspective*. *Pharmacoeconomics* 39(7): 853-867. doi:10.1007/s40273-021-01028-3
 15. Lloyd A, Nafees B, Narewska J, Dewilde S, Watkins J (2006) *Health state utilities for metastatic breast cancer*. *British journal of cancer* 95(6): 683-690.
 16. Huang X, Lin S, Rao X et al (2021) *First-line Treatment with Ribociclib plus Endocrine Therapy for Premenopausal Women with Hormone-receptor-positive Advanced Breast Cancer: A Cost-effectiveness Analysis*. *Clinical breast cancer*. Aug 21(4): 479-488. doi:10.1016/j.clbc.2021.01.019
 17. Jeong E, Wang C, Wilson L, Zhong L (2021) *Cost-Effectiveness of Adding Ribociclib to Endocrine Therapy for Patients With HR-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer Among Premenopausal or Perimenopausal Women*. *Frontiers in oncology* 11: 658054. doi:10.3389/fonc.2021.658054
 18. Le V, Zhong L, Narsipur N et al (2021) *Cost-effectiveness of ribociclib plus endocrine therapy versus placebo plus endocrine therapy in HR-positive, HER2-negative breast cancer*. *Journal of managed care & specialty pharmacy* 27(3): 327-338. doi:10.18553/jmcp.2021.27.3.327
 19. Loke L, Lee SC, Pearce F, Ng K, Aziz MIA (2021) *Cost-effectiveness of ribociclib as initial treatment for premenopausal women with advanced breast cancer in Singapore*. *Cancer reports (Hoboken, NJ)* 4(1): 1308. doi:10.1002/cnr2.1308
 20. Rosa DD, Magliano C, Simon SD et al (2022) *Cost-effectiveness of ribociclib for premenopausal or perimenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer: A Brazilian public health care system perspective*. *Therapeutic advances in medical oncology*. 14: 17588359221100865. doi:10.1177/17588359221100865